



08/532779

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT CONFÉDÉRATION SUISSE CONFEDERAZIONE SVIZZERA



PRIORITY DOCUMENT

Bescheinigung

Attestation

Attestazione

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein. *

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein * spécifiée à la page suivante.

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein * specificata nella pagina seguente.

Bern, 12. Dez. 1994

Bundesamt für geistiges Eigentum
Office fédéral de la propriété intellectuelle
Ufficio federale della proprietà intellettuale

Der Sektionschef / Le chef de section / Il capo di sezione

V. Candolfi

* Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

* La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux États.

* La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Voraussichtliche Klasse(n): C07C

Patentgesuch Nr. 00 309/94-0

Patent- CIBA-GEIGY AG
bewerber: Klybeckstrasse 141
4002 Basel
Schweiz

Titel: Verfahren zur Hydrierung von Iminen.

Datum der
Anmeldung: 02.02.94

Priorität: -

Referenz: FK/6-19848/P1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FK/6-19848/P1

Schweiz

Verfahren zur Hydrierung von Iminen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hydrierung von Iminen mit Wasserstoff bei erhöhtem Druck in Gegenwart von Iridiumkatalysatoren und einem Halogenid, bei dem die Reaktionsmischung eine anorganische oder organische Säure enthält.

In der US-A-4 994 615 wird ein Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von prochiralen N-Arylketiminen beschrieben, bei dem man Iridiumkatalysatoren mit chiralen Diphosphinliganden verwendet. In der US-A-5 011 995 wird ein Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von prochiralen N-Alkylketiminen unter Verwendung der gleichen Katalysatoren beschrieben. In der US-A-5 112 999 sind mehrkernige Iridiumverbindungen und ein Komplexsalz von Iridium, die Diphosphinliganden enthalten, als Katalysatoren für die Hydrierung von Iminen offenbart.

Diese homogenen Katalyseverfahren haben sich als wertvoll erwiesen, wobei sich jedoch besonders bei grösseren Ansätzen beziehungsweise im industriellen Massstab nachteilig bemerkbar macht, dass die Katalysatoren abhängig vom verwendeten Katalysatorvorläufer, Substrat und Diphosphinliganden, häufig zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Desaktivierung neigen. Besonders bei erhöhten Temperaturen - zum Beispiel $>25^{\circ}\text{C}$, die für eine kurze Reaktionszeit notwendig sind - können dann vielfach keine vollständigen Umsätze mehr erzielt werden. Die Katalysatorproduktivität ist daher für industrielle Anwendungen der Hydrierverfahren im Hinblick auf eine ausreichende Wirtschaftlichkeit zu gering.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man die Katalysatoraktivität um den Faktor 10 und mehr steigern kann, wenn die Reaktionsmischung zwingend ein Halogenid und eine Säure enthält. Es wurde ferner unerwartet gefunden, dass gleichzeitig die Desaktivierung der Katalysatoren erheblich vermindert oder vollständig beseitigt werden kann. Es wurde ferner überraschend gefunden, dass die Enantioselektivität bei den gewählten Bedingungen hoch ist und hohe optische Ausbeuten von zum Beispiel bis zu 80% erzielt werden können, selbst bei Reaktionstemperaturen von über 50°C .

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Hydrierung von Iminen mit Wasserstoff bei erhöhtem Druck in Gegenwart von Iridiumkatalysatoren und mit oder ohne inertes Lösungsmittel, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Reaktionsmischung ein Ammonium- oder Alkalimetallchlorid, -bromid oder -iodid und zusätzlich eine Säure enthält.

Als Imine kommen insbesondere solche in Frage, die wenigstens eine Gruppe

>C=N- enthalten. Wenn die Gruppen unsymmetrisch substituiert sind und damit Verbindungen mit einer prochiralen Ketimingruppe darstellen, können bei dem erfindungsgemässen Verfahren Gemische optischer Isomere oder reine optische Isomere gebildet werden, wenn enantioselektive bzw. diastereoselektive Iridiumkatalysatoren verwendet werden. Die Imine können weitere chirale C-Atome enthalten. Die freien Bindungen in den obigen Formeln können mit H oder organischen Resten mit 1 bis 22 C-Atomen oder organischen Heteroresten mit 1 bis 20 C-Atomen und mindestens einem Heteroatom aus der Gruppe O, S, N und P abgesättigt sein. Das N-Atom der Gruppe

>C=N- kann auch mit NH_2 oder einer primären Aminogruppe mit 1 bis 22 C-Atomen oder einer sekundären Aminogruppe mit 2 bis 40 C-Atomen abgesättigt sein. Die organischen Reste können zum Beispiel mit F, Cl, Br, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Halogenalkyl wobei Halogen vorzugsweise F oder Cl ist, -CN , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{H}$, -CONH_2 , $\text{-SO}_3\text{H}$, $\text{-PO}_3\text{H}_2$, oder $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkylestern oder -amiden, Phenylestern oder Benzylestern der Gruppen $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-SO}_3\text{H}$ oder $\text{-PO}_3\text{H}_2$, substituiert sein. Aldimin- und Ketimingruppen sind besonders reaktiv, so dass mit dem erfindungsgemässen Verfahren eine selektive Hydrierung von Gruppen

>C=N- neben den Gruppen >C=C< und/oder >C=O möglich ist. Unter Aldimin- und Ketimingruppen werden auch Hydrazongruppen >C=N-N- verstanden.

Das erfindungsgemässe Verfahren eignet sich besonders zur Hydrierung von Aldiminen, Ketiminen und Hydrazonen unter Bildung entsprechender Amine bzw. Hydrazine. Die Ketimine sind bevorzugt N-substituiert. Vorzugsweise werden chirale Iridiumkatalysatoren verwendet und enantiomerenreine, chirale oder prochirale Ketimine hydriert zur Herstellung von optischen Isomeren, wobei die optischen Ausbeuten (enantiomeric excess, ee) zum Beispiel über 30 %, bevorzugt über 50 % betragen und Ausbeuten von über 90 % erreicht werden können. Die optische Ausbeute gibt das Verhältnis der beiden gebildeten Stereoisomeren an, das zum Beispiel grösser als 2:1 und bevorzugt grösser als 4:1 ist.

Die Imine entsprechen bevorzugt der Formel I



die zu Aminen der Formel II



hydriert werden, worin R_3 vorzugsweise einen Substituenten darstellt, und worin R_3 lineares oder verzweigtes C_1 - C_{12} -Alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Ring-C-Atomen; über ein C-Atom gebundenes Heterocycloalkyl mit 3 bis 8 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen aus der Gruppe O, S und NR_6 ; ein über ein Alkyl-C gebundenes C_7 - C_{16} -Aralkyl oder mit dem genannten Cycloalkyl oder Heterocycloalkyl oder Heteroaryl substituiertes C_1 - C_{12} -Alkyl bedeutet; oder worin R_3 C_6 - C_{12} -Aryl oder über ein Ring-C-Atom gebundenes C_4 - C_{11} -Heteroaryl mit 1 oder 2 Heteroatomen im Ring bedeutet; wobei R_3 unsubstituiert oder mit -CN, - NO_2 , F, Cl, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_1 - C_{12} -Alkoxy, C_1 - C_{12} -Alkylthio, C_1 - C_6 -Haloalkyl, -OH, C_6 - C_{12} -Aryl oder -Aryloxy oder -Arylthio, C_7 - C_{16} -Aralkyl oder -Aralkoxy oder -Aralkylthio, Sekundäramino mit 2 bis 24 C-Atomen, - $CONR_4R_5$ oder - $COOR_4$ substituiert ist, und wobei die Arylreste und die Arylgruppen im Aralkyl, Aralkoxy und Aralkylthio ihrerseits unsubstituiert oder mit -CN, - NO_2 , F, Cl, C_1 - C_4 -Alkyl, -Alkoxy, -Alkylthio, -OH, - $CONR_4R_5$ oder - $COOR_4$ substituiert sind;

R_4 und R_5 unabhängig voneinander H, C_1 - C_{12} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder R_4 und R_5 zusammen Tetra- oder Pentamethylen oder 3-Oxapentylen sind; R_6 unabhängig die Bedeutung von R_4 hat;

R_1 und R_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, unsubstituiertes oder mit -OH, C_1 - C_{12} -Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Sekundäramino mit 2 bis 24 C-Atomen, - $CONR_4R_5$ oder - $COOR_4$ substituiertes C_1 - C_{12} -Alkyl oder Cycloalkyl mit 3-8 Ring-C-Atomen; gegebenenfalls wie R_3 substituiertes C_6 - C_{12} -Aryl oder C_7 - C_{16} -Aralkyl, oder - $CONR_4R_5$ oder - $COOR_4$ darstellen, worin R_4 und R_5 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben; oder

R_3 die zuvor angegebene Bedeutung hat und R_1 und R_2 zusammen gegebenenfalls mit 1

oder 2 -O-, -S- oder -NR₆- unterbrochenes, und/oder gegebenenfalls mit =O oder wie zuvor für R₁ und R₂ in der Bedeutung von Alkyl substituiertes, und/oder mit Benzol, Pyridin, Pyrimidin, Furan, Thiophen oder Pyrrol kondensiertes Alkyl mit 2 bis 5 C-Atomen sind; oder

R₂ die zuvor angegebene Bedeutung hat und R₁ und R₃ zusammen gegebenenfalls mit 1 oder 2 -O-, -S- oder -NR₆- unterbrochenes, und/oder gegebenenfalls mit =O oder wie zuvor für R₁ und R₂ in der Bedeutung von Alkyl substituiertes, und/oder mit Benzol, Pyridin, Pyrimidin, Furan, Thiophen oder Pyrrol kondensiertes Alkyl mit 2 bis 5 C-Atomen sind.

Die Reste R₁, R₂ und R₃ können ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten.

R₁, R₂ und R₃ können in beliebigen Stellungen mit gleichen oder verschiedenen Resten substituiert sein, z.B. mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten.

Geeignete Substituenten für R₁ sowie R₂ und R₃ sind: C₁-C₁₂-, bevorzugt C₁-C₆- und besonders C₁-C₄-Alkyl, -Alkoxy oder -Alkylthio, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, n-, i- und t-Butyl, die Isomeren von Pentyl, Hexyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl und Dodecyl, sowie entsprechende Alkoxy- und Alkylthioester;

C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Haloalkyl mit vorzugsweise F und Cl als Halogen, z.B. Trifluor- oder Trichlormethyl, Difluorchlormethyl, Fluordichlormethyl, 1,1-Difluoreth-1-yl, 1,1-Dichloreth-1-yl, 1,1,1-Trichlor- oder -Trifluoreth-2-yl, Pentachlorethyl, Pentafluorethyl, 1,1,1-Trifluor-2,2-dichlorethyl, n-Perfluorpropyl, i-Perfluorpropyl, n-Perfluorbutyl, Fluor- oder Chlormethyl, Difluor- oder Dichlormethyl, 1-Fluor- oder -Chlor-eth-2-yl oder -eth-1-yl, 1-, 2- oder 3-Fluor- oder -Chlor-prop-1-yl oder -prop-2-yl oder -prop-3-yl, 1-Fluor- oder -Chlor-but-1-yl, -but-2-yl, -but-3-yl oder -but-4-yl, 2,3-Dichlor-prop-1-yl, 1-Chlor-2-fluor-prop-3-yl, 2,3-Dichlorbut-1-yl;

C₆-C₁₂-Aryl, -Aryloxy oder -Arylthio, in denen Aryl bevorzugt für Naphthyl und besonders Phenyl steht, C₇-C₁₆-Aralkyl, -Aralkoxy und -Aralkylthio, in denen der Arylrest bevorzugt Naphthyl und besonders Phenyl ist und der Alkylrest linear oder verzweigt ist und 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6 und insbesondere 1-3 C-Atome enthält, z.B. Benzyl, Naphthylmethyl, 1- oder 2-Phenyleth-1-yl oder -eth-2-yl, 1-, 2- oder 3-Phenyl-prop-1-yl, -prop-2-yl oder -prop-3-yl, besonders bevorzugt ist Benzyl;

die zuvor genannten Arylgruppen enthaltende Reste können ihrerseits ein oder mehrfach substituiert sein, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl, -Alkoxy oder -Alkylthio, Halogen, -OH,

-CONR₄R₅ oder -COOR₅, wobei R₄ und R₅ die angegebenen Bedeutungen haben; Beispiele sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, Butyl, entsprechende Alkoxy- und Alkylthioester, F, Cl, Br, Dimethyl-, Methylethyl-, Diethylcarbamoyl, Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy- und Benzyloxycarbonyl;

Halogen, bevorzugt F und Cl;

Sekundäramino mit 2 bis 24, vorzugsweise 2 bis 12 und besonders 2 bis 6 C-Atomen, wobei das Sekundäramino bevorzugt 2 Alkylgruppen enthält, z.B. Dimethyl-, Methylethyl-, Diethyl-, Methylpropyl-, -Methyl-n-butyl-, Di-n-Propyl-, Di-n-Butyl-, Di-n-Hexylamino;

-CONR₄R₅, worin R₄ und R₅ unabhängig voneinander C₁-C₁₂-, vorzugsweise C₁-C₆- und insbesondere C₁-C₄-Alkyl oder R₄ und R₅ zusammen Tetra- oder Pentamethylen oder 3-Oxapentylen sind, wobei das Alkyl linear oder verzweigt sein kann, z.B. Dimethyl-, Methylethyl-, Diethyl-, Methyl-n-propyl-, Ethyl-n-propyl-, Di-n-propyl-, Methyl-n-butyl-, Ethyl-n-butyl-, n-Propyl-n-butyl- und Di-n-butylcarbamoyl;

-COOR₄, worin R₄ C₁-C₁₂-, bevorzugt C₁-C₆-Alkyl ist, das linear oder verzweigt sein kann, z.B. Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, und die Isomeren von Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl und Dodecyl.

R₁, R₂ und R₃ können insbesondere funktionelle Gruppen wie z.B. Ketogruppen, -CN, -NO₂, Kohlenstoffdoppelbindungen, N-O-, aromatische Halogengruppen sowie Amidgruppen enthalten.

R₁ und R₂ als Heteroaryl ist bevorzugt ein 5- oder 6-gliedriger Ring mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, besonders O, S oder N, das bevorzugt 4 oder 5 C-Atome enthält und das mit Benzol kondensiert sein kann. Beispiele für Heteroaromaten, von denen sich R₁ ableiten kann, sind Furan, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Indol und Chinolin.

R₁ und R₂ als mit Heteroaryl substituiertes Alkyl leitet sich bevorzugt von einem 5- oder 6-gliedrigen Ring mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, besonders O, S oder N ab, das bevorzugt 4 oder 5 C-Atome enthält und das mit Benzol kondensiert sein kann. Beispiele für Heteroaromaten sind Furan, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Indol und Chinolin.

R_1 und R_2 als Heterocycloalkyl oder als mit Heterocycloalkyl substituiertes Alkyl enthält bevorzugt 4 bis 6 Ringatome und 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe O, S und NR_6 . Es kann mit Benzol kondensiert sein. Es kann sich z.B. von Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Indan, Pyrazolidin, Oxazolidin, Piperidin, Piperazin oder Morpholin ableiten.

R_1 , R_2 und R_3 als Alkyl sind bevorzugt unsubstituiertes oder substituiertes C_1 - C_6 -, besonders C_1 - C_4 -Alkyl, das linear oder verzweigt sein kann. Beispiele sind Methyl, Ethyl, i- und n-Propyl, i-, n- und t-Butyl, die Isomeren von Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl und Dodecyl.

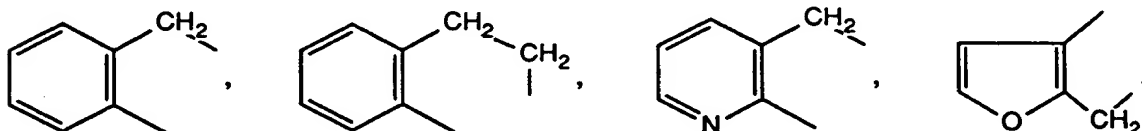
R_1 , R_2 und R_3 als unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl enthalten bevorzugt 3 bis 6, besonders 5 oder 6 Ring-C-Atome. Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

R_1 , R_2 und R_3 als Aryl sind bevorzugt unsubstituiertes oder substituiertes Naphthyl und besonders Phenyl. R_1 , R_2 und R_3 als Aralkyl sind bevorzugt unsubstituiertes oder substituiertes Phenylalkyl mit 1-10, bevorzugt 1 bis 6 und besonders 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl, wobei das Alkyl linear oder verzweigt sein kann. Beispiele sind besonders Benzyl, sowie 1-Phenyleth-1-yl, 2-Phenyleth-1-yl, 1-Phenylprop-1-yl, 1-Phenylprop-2-yl, 1-Phenylprop-3-yl, 2-Phenylprop-1-yl, 2-Phenylprop-2-yl und 1-Phenylbut-4-yl.

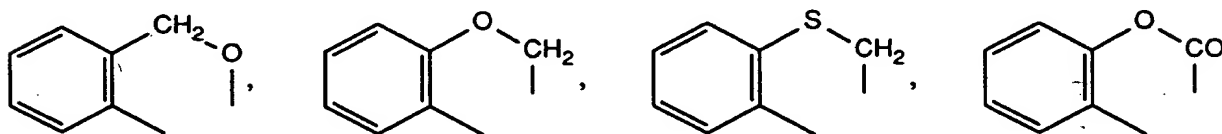
In R_2 und R_3 als $-CONR_4R_5$ und $-COOR_4$ stellen R_4 und R_5 bevorzugt C_1 - C_6 -, besonders C_1 - C_4 -Alkyl oder R_4 und R_5 zusammen Tetramethylen, Pentamethylen oder 3-Oxapentyl dar. Beispiele für Alkyl sind zuvor erwähnt worden.

R_1 und R_2 zusammen oder R_1 und R_3 zusammen als Alkylen sind bevorzugt durch 1 -O-, -S- oder $-NR_6$ -, vorzugsweise -O-, unterbrochen. R_1 und R_2 zusammen bzw. R_1 und R_3 zusammen bilden mit dem C-Atom bzw. mit der $-N=C$ -Gruppe, an das sie gebunden sind, bevorzugt einen 5- oder 6-gliedrigen Ring. Für die Substituenten gelten die zuvor erwähnten Bevorzugungen. Als kondensiertes Alkylen sind R_1 und R_2 zusammen bzw. R_1 und R_3 zusammen bevorzugt mit Benzol oder Pyridin kondensiertes Alkylen. Beispiele für Alkylen sind: Ethylen, 1,2- oder 1,3-Propylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen und 1,6-Hexylen. Beispiele für unterbrochenes oder durch $=O$ substituiertes Alkylen sind 2-Oxa-1,3-propylen, 2-Oxa-1,4-butylen, 2-Oxa- oder 3-Oxa-1,5-pentylen, 3-Thia-1,5-penty-

len, 2-Thia-1,4-butylen, 2-Thia-1,3-propylen, 2-Methylimino-1,3-propylen, 2-Ethylimino-1,4-butylen, 2- oder 3-Methylimino-1,5-pentylen, 1-Oxo-2-oxa-1,3-propylen, 1-Oxo-2-oxa-1,4-butylen, 2-Oxo-3-oxa-1,4-butylen, 1-Oxa-2-oxo-1,5-pentylen. Beispiele für kondensiertes Alkylen sind:



Beispiele für kondensiertes und unterbrochenes und gegebenenfalls mit =O substituiertes Alkylen sind:



R_4 und R_5 stellen bevorzugt unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl dar. R_6 steht vorzugsweise für H oder C_1 - C_4 -Alkyl.

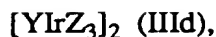
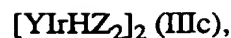
Eine weitere bevorzugte Gruppe sind prochirale Imine, bei denen in Formel I R_1 , R_2 und R_3 voneinander verschieden sind und nicht Wasserstoff bedeuten.

In einer besonders bevorzugten Gruppe steht in Formel I R_3 für 2,6-Di- C_1 - C_4 -Alkylphen-1-yl und besonders für 2,6-Dimethylphen-1-yl oder 2-Methyl-6-ethylphen-1-yl, R_1 für C_1 - C_4 -Alkyl und besonders für Ethyl oder Methyl, und R_2 für C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxyethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxyethyl, und besonders für Methoxymethyl.

Imine der Formel I sind bekannt oder sie können nach bekannten Verfahren aus Aldehyden oder Ketonen und primären Aminen hergestellt werden.

Bei den Iridiumkatalysatoren handelt es sich bevorzugt um homogene, im Reaktionsmedium weitgehend lösliche Katalysatoren. Der Begriff Katalysator umfasst auch Katalysatorvorstufen, die zu Beginn einer Hydrierung in eine aktive Katalysatorspezies umgewandelt werden. Die Katalysatoren entsprechen bevorzugt den Formeln III, IIIa, IIIb, IIIc und IIId,





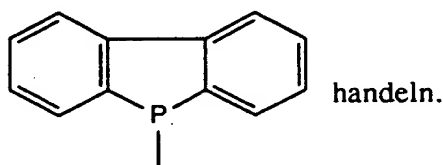
worin X für zwei Olefinliganden oder einen Dienliganden steht, Y ein Diphosphin mit sekundären Phosphingruppen darstellt, (a) dessen Phosphingruppen an eine Kohlenstoffkette mit 2-4 C-Atomen gebunden sind, oder (b) dessen Phosphingruppen entweder direkt oder über eine Brückengruppe $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ in den Orthostellungen eines Cyclopentadienylrings oder an je einen Cyclopentadienylring eines Ferrocenyls gebunden sind, oder (c) dessen eine Phosphingruppe an eine Kohlenstoffkette mit 2-3 C-Atomen und dessen andere Phosphingruppe an ein endständig an diese Kohlenstoffkette gebundenes Sauerstoffatom oder Stickstoffatom gebunden ist, oder (d) dessen Phosphingruppen an die zwei an einer C_2 -Kohlenstoffkette endständig gebundenen Sauerstoffatome oder Stickstoffatome gebunden sind, so dass in den Fällen (a), (b), (c) und (d) zusammen mit dem Ir-Atom ein 5-, 6- oder 7-gliedriger Ring gebildet wird, die Z unabhängig voneinander Cl, Br oder I bedeuten, A^\ominus das Anion einer Sauerstoff- oder Komplexsäure darstellt, und M^\oplus für ein Alkalimetallkation oder quaternäres Ammonium steht, und R_a und R_b unabhängig voneinander H, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, Phenyl oder Benzyl oder mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeuten. R_b steht bevorzugt für H. R_a steht bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl und besonders bevorzugt für Methyl.

Das Diphosphin Y enthält bevorzugt mindestens ein chirales C-Atom und besonders bevorzugt ist das Diphosphin ein optisch reines Stereoisomer (Enantiomer oder Diastereomer) beziehungsweise ein Diastereomerenpaar, da mit Katalysatoren, die diese Liganden enthalten, optische Induktionen in asymmetrischen Hydrierungen erzielt werden.

Bei X als Olefinliganden kann es sich um verzweigtes oder bevorzugt lineares C_2 - C_{12} -Alkylen, besonders C_2 - C_6 -Alkylen handeln. Einige Beispiele sind Dodecylen, Decylen, Octylen, 1-, 2- oder 3-Hexen, 1-, 2- oder 3-Penten, 1- oder 2-Buten, Propen und Ethen. Bei X als Dienliganden kann es sich um offenkettige oder cyclische Diene mit 4 bis 12 bevorzugt 5 bis 8 C-Atomen handeln, wobei die Diengruppen vorzugsweise durch ein oder zwei gesättigte C-Atome getrennt sind. Einige Beispiele sind Butadien, Pentadien, Hexadien, Heptadien, Octadien, Decadien, Dedecadien, Cyclopentadien, Cyclohexadien, Cycloheptadien, Cyclooctadien und überbrückte Cyclodiene wie Norbornadien und Bicyclo-2,2,2-octadien. Bevorzugt sind Hexadien, Cyclooctadien und Norbornadien.

Die Phosphingruppen enthalten bevorzugt zwei gleiche oder verschiedene, bevorzugter gleiche unsubstituierte oder substituierte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 20, besonders 1 bis 12 C-Atomen. Bevorzugt sind solche Diphosphine, worin die sekundären Phosphingruppen zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe linearem oder verzweigtem C_1 - C_{12} -Alkyl; unsubstituiertem oder mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertem C_5 - C_{12} -Cycloalkyl, C_5 - C_{12} -Cycloalkyl- CH_2 -, Phenyl oder Benzyl; oder mit Halogen (z.B. F, Cl und Br), C_1 - C_6 -Halogenalkyl, $(C_1$ - C_{12} -Alkyl) $_3$ Si, $(C_6H_5)_3$ Si, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy (z.B. Trifluormethoxy), $-NH_2$, Phenyl $_2$ N-, Benzyl $_2$ N-, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, $(C_1$ - C_{12} -Alkyl) $_2$ N-, -Ammonium- X_1^\ominus , $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-PO_3M_1$ oder $-COO-C_1$ - C_6 -Alkyl (z.B. $-COOCH_3$) substituiertes Phenyl oder Benzyl enthalten; worin M_1 ein Alkalimetall oder H darstellt und X_1^\ominus das Anion einer einbasischen Säure ist. M_1 steht bevorzugt für H, Li, Na und K. A_1^\ominus stellt als Anion einer einbasischen Säure bevorzugt Cl^\ominus , Br^\ominus oder das Anion einer Carbonsäure dar, zum Beispiel Formiat, Acetat, Trichloracetat oder Trifluoracetat dar.

Bei den sekundären Phosphingruppen kann es sich auch um einen Rest der Formel



Beispiele für Alkyl, das bevorzugt 1 bis 6 C-Atome enthält, sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-, i- und t-Butyl und die Isomeren von Pentyl und Hexyl. Beispiele für gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Cycloalkyl sind Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl- oder Ethylcyclohexyl und Dimethylcyclohexyl. Beispiele für mit Alkyl, Alkoxy oder Halogenalkoxy substituiertes Phenyl und Benzyl sind Methylphenyl, Dimethylphenyl, Trimethylphenyl, Ethylphenyl, Methylbenzyl, Methoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Bis-trifluormethylphenyl, Tris-trifluormethylphenyl, Trifluormethoxyphenyl und Bis-trifluormethoxyphenyl. Bevorzugte Phosphingruppen sind solche, die gleiche oder verschiedene, bevorzugt gleiche Reste aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Cyclopentyl und Cyclohexyl, oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, F, Cl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl oder C_1 - C_4 -Fluoralkoxy substituiertes Benzyl und besonders Phenyl.

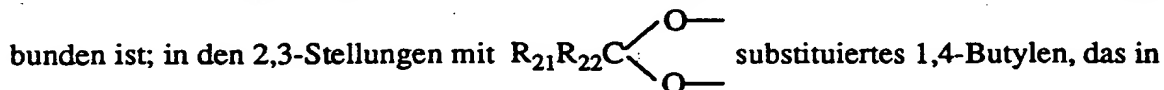
Y entspricht als Diphosphin bevorzugt den Formeln IV, IVa, IVb, IVc oder IVd,



worin

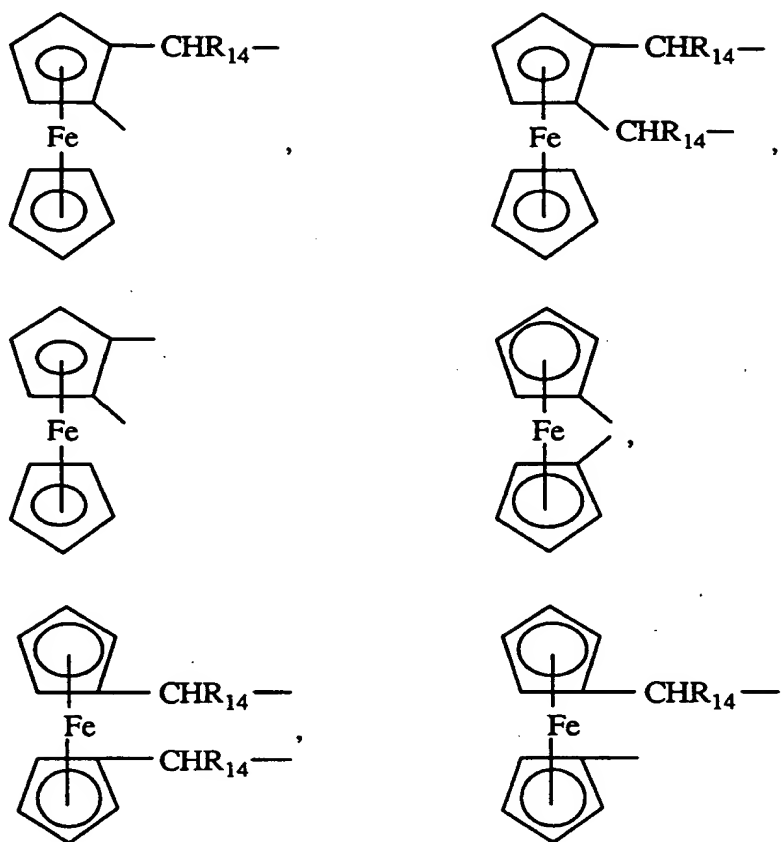
R_7 , R_8 , R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 C-Atomen darstellen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, $(C_1-C_{12}-Alkyl)_3Si$, $(C_6H_5)_3Si$, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, $-NH_2$, Phenyl $_2N$ -, Benzyl $_2N$ -, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, $(C_1-C_{12}-Alkyl)_2N$ -, -Ammonium- X_1^\ominus , $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-PO_3M_1$ oder $-COO-C_1-C_6$ -Alkyl substituiert sind, worin M_1 ein Alkalimetall oder H darstellt und X_1^\ominus das Anion einer einbasischen Säure ist;

R_9 unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Benzyl substituiertes lineares C_2 - C_4 -Alkylen; 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen oder -Cycloalkenylen, -Bicycloalkylen oder -Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind; oder 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen oder -Cycloalkenylen, -Bicycloalkylen oder -Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind, und an deren 1- und/oder 2-Stellungen oder an deren 3-Stellung Methylen oder C_2 - C_4 -Alkyliden gebunden ist; in den 2,3-Stellungen mit



den 1,4-Stellungen unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert ist, wobei R_{21} und R_{22} unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet; 3,4- oder 2,4-Pyrrolidinylen oder 2-Methylen-pyrrolidin-4-yl, deren N-Atom mit H, C_1 - C_{12} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_{12} -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_8 -Acyl oder C_1 - C_{12} -Alkylaminocarbonyl substituiert ist; 1,2-Phenylen, 2-Benzylen, 1,2-Xylylen, 1,8-Naphthylen, 2,2'-Dinaphthylen oder 2,2'-Diphenylen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_4 -Alkyl sub-

stituiert sind, darstellt; oder R_9 Reste der Formeln



worin R_{14} für H, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, Phenyl oder mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl steht;

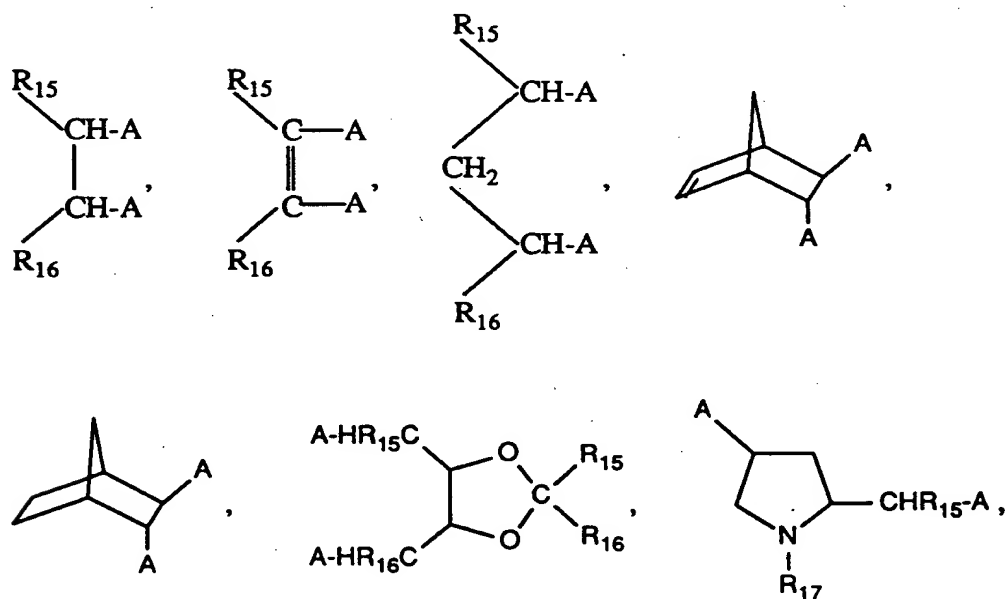
R_{12} unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Benzyl substituiertes lineares C_2 - oder C_3 -Alkylen; 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen oder -Cycloalkenylen, -Bicycloalkylen oder -Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind; oder 1,2- oder 1,3-Cycloalkylen oder -Cycloalkenylen, -Bicycloalkylen oder -Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind, und an deren 1- und/oder 2-Stellungen oder an deren 3-Stellung Methylen oder C_2 - C_4 -Alkylden gebunden ist; 3,4- oder 2,4-Pyrrolidinylen oder 3-Methylen-pyrrolidin-4-yl, deren N-Atom mit H, C_1 - C_{12} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_{12} -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_8 -Acyl oder C_1 - C_{12} -Alkylaminocarbonyl substituiert ist; 1,2-Phenylen, 2-Benzyl, 1,2-, 2,3- oder 1,8-Naphthylen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sind, bedeutet; und

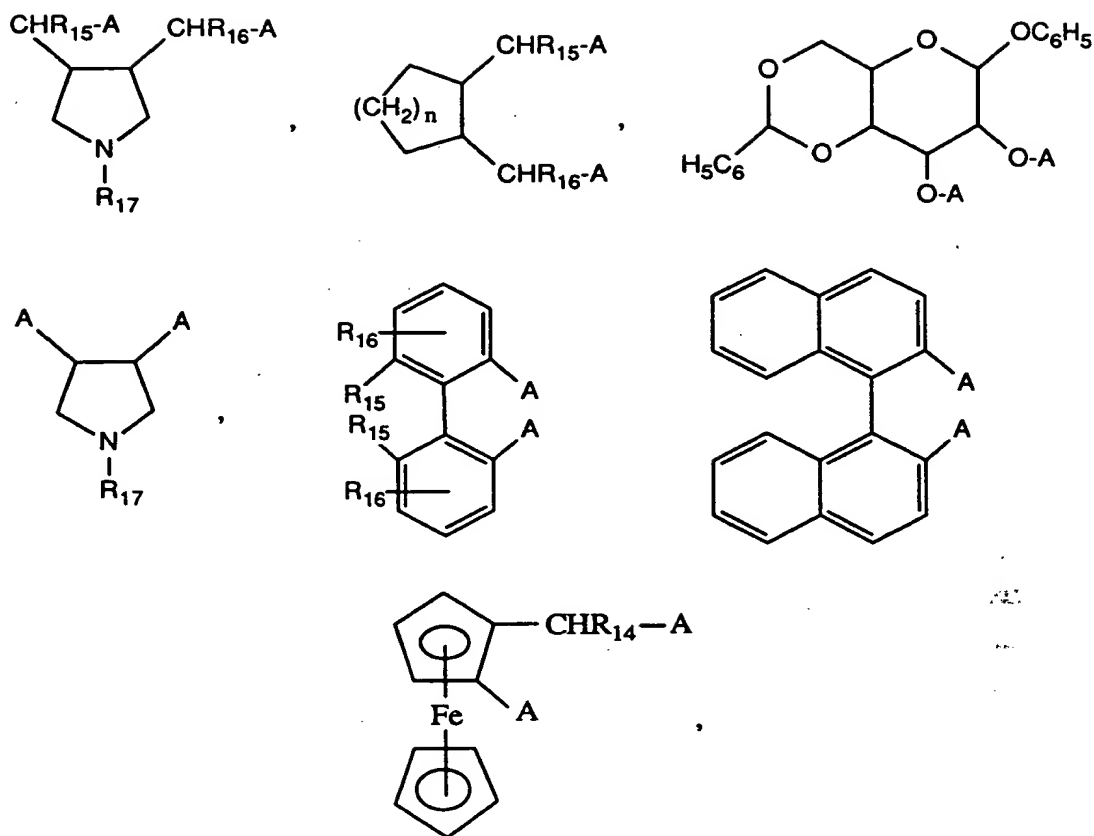
R_{13} unsubstituiertes oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, C_5 - oder C_6 -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl oder Benzyl substituiertes lineares C_2 -Alkyl; 1,2-Cycloalkylen oder -Cycloalkenylen, -Bicycloalkylen oder -Bicycloalkenylen mit 4 bis 10 C-Atomen, die unsubstituiert oder mit C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiert sind; 3,4-Pyrrolidinylen, dessen N-Atom mit H, C_1 - C_{12} -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_{12} -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_8 -Acyl oder C_1 - C_{12} -Alkylaminocarbonyl substituiert ist; oder 1,2-Phenylen, das unsubstituiert oder mit C_1 - C_4 -Alkyl substituiert ist, oder einen in den Orthostellungen um zwei Hydroxylgruppen verminderten Rest eines Mono- oder Disaccharids bedeutet; und

R_c H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl darstellt.

Bevorzugt handelt es sich bei R_7 , R_8 , R_{10} und R_{11} um gleiche oder verschiedene, bevorzugt gleiche Reste aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Cyclopentyl und Cyclohexyl, oder unsubstituiertes oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, F, Cl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl oder C_1 - C_4 -Fluoralkoxy substituiertes Benzyl und besonders Phenyl.

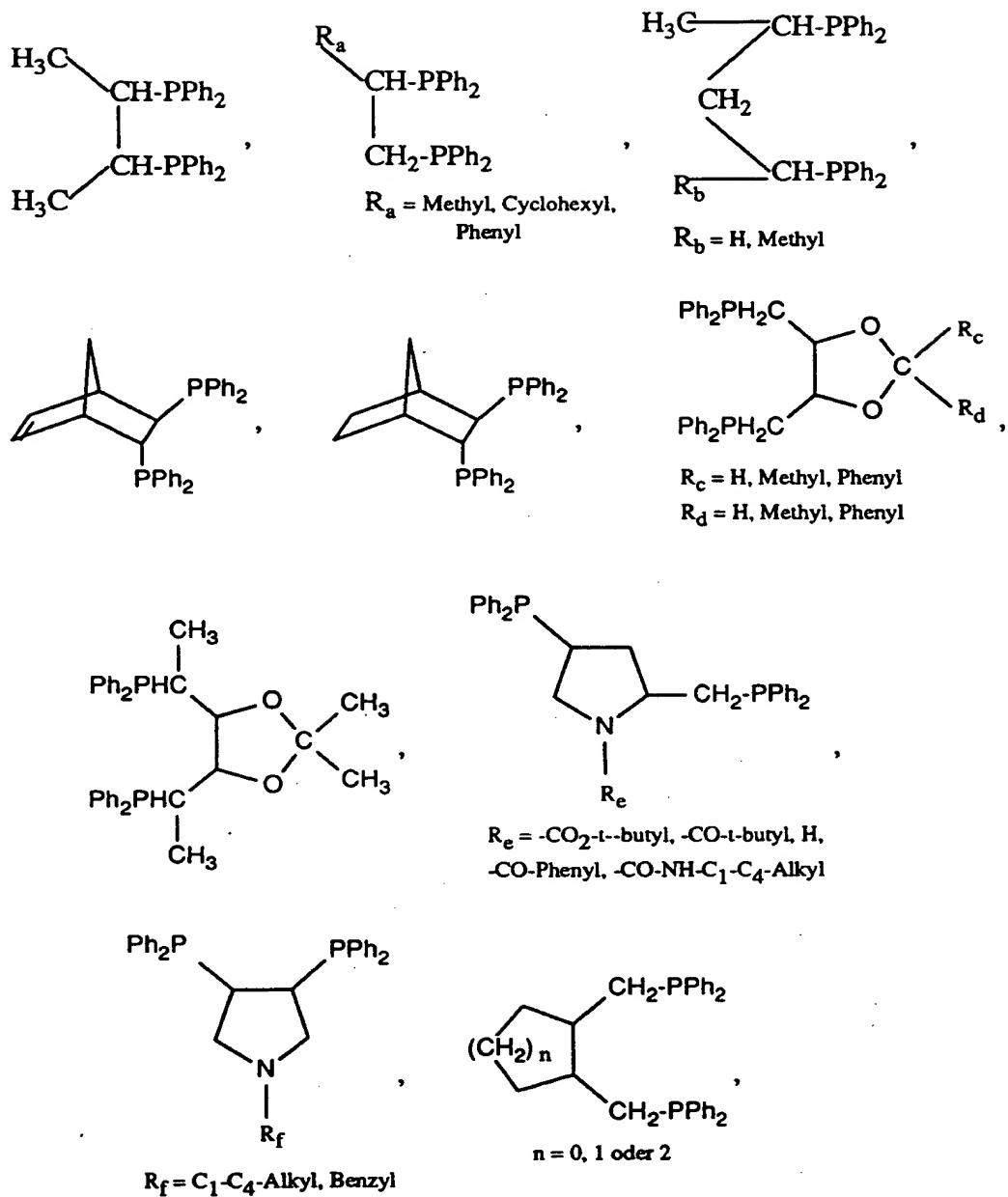
Eine bevorzugte Untergruppe der Diphosphine Y sind solche der Formeln

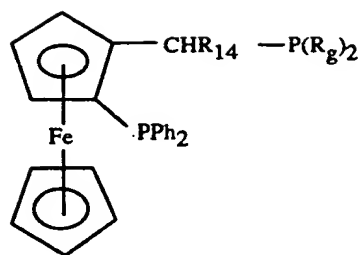
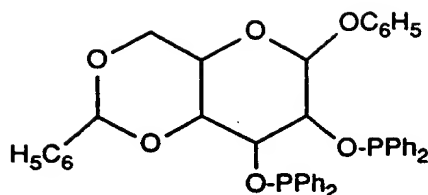




worin R_{15} und R_{16} unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl darstellt, R_{14} H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet, R_{17} H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_6 -Alkoxy-CO-, C_1 - C_6 -Alkyl-CO-, Phenyl-CO-, Naphthyl-CO- oder C_1 - C_4 -AlkylNH-CO- darstellt, A für eine Diphosphingruppe $-PR_2$ steht, worin R C_1 - C_6 -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-CF_3$, oder teilweise oder vollständig fluoriertem C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl darstellt, und n für 0, 1 oder 2 steht. Bei diesen Diphosphinen sind chiral substituierte Verbindungen besonders bevorzugt.

Einige bevorzugte Beispiele für die Diphosphine Y sind (Ph steht für Phenyl):





$R_{14} = C_1-C_4$ -Alkyl, besonders Methyl,
 $R_g =$ gegebenenfalls mit 1 bis 3 Methyl,
 $-CF_3$ oder Methoxy substituiertes
 Phenyl oder Cyclohexyl

Geeignete Diphosphine und Diphosphinite sind z.B. von H.B. Kagan in Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis, Asymmetric Synthesis, Volume 5, S. 13-23, Academic Press, Inc., N.Y. (1985) beschrieben worden. Die Herstellung von Ferrocenyldiphosphinliganden ist zum Beispiel in der EP-A-0 564 406 und von T. Hayashi et al. in Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, Seiten 1136-1151 beschrieben.

A^\ominus in Formel IIIa kann sich von anorganischen oder organischen Sauerstoffsäuren ableiten. Beispiele für solche Säuren sind H_2SO_4 , $HClO_4$, $HClO_3$, $HBrO_4$, HIO_4 , HNO_3 , H_3PO_3 , H_3PO_4 , CF_3SO_3H , $C_6H_5SO_3H$, CF_3COOH und CCl_3COOH . Komplexsäuren, von denen sich A^\ominus ableiten kann, sind zum Beispiel die Halogenkomplexsäuren der Elemente B, P, As, Sb und Bi. Bevorzugte Beispiele für A^\ominus in Formel IIIa sind ClO_4^\ominus , $CF_3SO_3^\ominus$, BF_4^\ominus , $B(Phenyl)_4^\ominus$, PF_6^\ominus , $SbCl_6^\ominus$, AsF_6^\ominus und SbF_6^\ominus .

Bei M^\oplus in Formel IIIb als Alkalimetallkation kann es sich zum Beispiel um die Li-, Na-, K-, Rb- oder Cs-Kationen handeln. Bei M^\oplus als quaternärem Ammonium kann es sich um solches handeln, das insgesamt 4 bis 40, bevorzugt 4 bis 24 C-Atome enthält. M^\oplus kann den Formeln $PhenylN^\oplus(C_1-C_6-Alkyl)_3$, $BenzylN^\oplus(C_1-C_6-Alkyl)_3$ oder $(C_1-C_6-Alkyl)_4N^\oplus$ entsprechen. M^\oplus in Formel IIIb steht bevorzugt für Li^\oplus , Na^\oplus oder K^\oplus oder $(C_1-C_6-Alkyl)_4N^\oplus$.

Z in Formel III steht bevorzugt für Br oder Cl und besonders bevorzugt für Cl. Z in Formel IIIb steht bevorzugt für Br oder I und Z in den Formeln IIIc und IIId steht bevorzugt für I.

Die Herstellung der Katalysatoren ist an sich bekannt und zum Beispiel in den

US-A-4 994 615, US-A-5 011 995, US-A-5 112 999 und der EP-A-0 564 406 beschrieben. Die Herstellung der Katalysatoren der Formel III kann zum Beispiel durch die Umsetzung eines Iridiumkomplexes der Formel $[\text{IrXZ}]_2$ mit einem Diphosphin Y erfolgen. Die Iridiumkatalysatoren können als isolierte Verbindungen zum Reaktionsgemisch gegeben werden. Es hat sich jedoch als vorteilhaft erwiesen, die Katalysatoren vor der Umsetzung mit oder ohne Lösungsmittel in situ herzustellen und hierbei gegebenenfalls einen Teil oder die gesamte Menge der Säure sowie eines Ammonium- oder Alkalimetallhalogenids zuzusetzen.

Die Iridiumkatalysatoren werden bevorzugt in Mengen von 0,0001 bis 10 Mol-%, besonders bevorzugt 0,001 bis 10 Mol-%, und insbesondere bevorzugt 0,01 bis 5 Mol-% verwendet, bezogen auf das Imin.

Das Molverhältnis von Imin zu Iridiumkatalysator kann zum Beispiel 1 000 000 bis 10, bevorzugt 500 000 bis 20, und besonders bevorzugt 300 000 bis 100 betragen.

Das Verfahren wird bevorzugt bei einer Temperatur von -20 bis 100 °C, besonders 0 bis 80 °C und besonders bevorzugt 10 bis 70 °C, sowie bevorzugt bei einem Wasserstoffdruck von $2 \cdot 10^5$ bis $1,5 \cdot 10^7$ Pa (5 bis 150 bar), besonders 10^6 bis 10^7 Pa (10 bis 100 bar) durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich ein Ammonium- oder Alkalimetallchlorid, -bromid oder -iodid mitverwendet. Die Chloride, Bromide und Iodide werden bevorzugt in Mengen von 0,01 bis 200, besonders 0,05 bis 100 Mol-% und insbesondere 0,5 bis 50 Mol-% eingesetzt, bezogen auf den Iridiumkatalysator. Die Iodide sind bevorzugt. Ammonium ist bevorzugt Tetraalkylammonium mit 1 bis 6 C-Atomen in den Alkylgruppen und als Alkalimetall ist Natrium, Lithium oder Kalium bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Tetrabutylammoniumiodid.

Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von Lösungsmitteln durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel, die alleine oder als Mischung von Lösungsmitteln eingesetzt werden können, sind besonders aprotische Lösungsmittel. Beispiele sind:

Aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Pentan, Hexan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol und Xylol; Ether, wie z.B. Diethylether, Diethylen-glykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; Halogenkohlenwasserstoffe, wie z.B.

Methylenchlorid, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Chlorbenzol; Ester und Lactone, wie z.B. Essigsäureethylester, Butyrolacton und Valerolacton; Säureamide und Lactame, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, und Ketone wie zum Beispiel Aceton, Dibutylketon, Methylisobutylketon und Methoxyacetone.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist ferner dadurch gekennzeichnet, dass man zusätzlich eine Säure mitverwendet. Es kann sich um anorganische oder bevorzugter organische Säuren handeln. Die Säure wird bevorzugt in einer zu dem Iridiumkatalysator mindestens gleichen molaren Menge (gleich katalytische Mengen) eingesetzt und kann auch im Überschuss verwendet werden. Der Überschuss kann sogar in der Verwendung der Säure als Lösungsmittel bestehen. Bevorzugt werden 0,1 bis 50 Gew.-% Säure eingesetzt, bezogen auf das Amin. In manchen Fällen kann es vorteilhaft sein, dass man wasserfreie Säuren verwendet.

Einige Beispiele für anorganische Säuren sind H_2SO_4 , hochkonzentrierte Schwefelsäure (Oleum), H_3PO_4 , Orthophosphorsäure, HF, HCl, HBr, HI, HClO_4 , HBF_4 , HPF_6 , HAsF_6 , HSbCl_6 , HSbF_6 und HB(Phenyl)_4 .

Beispiele für organische Säuren sind aliphatische oder aromatische gegebenenfalls halogenierte (fluorierte oder chlorierte) Carbonsäuren, Sulfonsäuren, Phosphor(V)säuren (zum Beispiel Phosphonsäuren, Phosphonigsäuren) mit vorzugsweise 1 bis 20, besonders bevorzugt 1 bis 12 und insbesondere bevorzugt 1 bis 6 C-Atomen. Beispiele sind Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Benzoesäure, Phenylelessigsäure, Cyclohexancarbonsäure, Chlor- oder Fluorelessigsäure, Dichlor- oder Difluorelessigsäure, Trichlor- oder Trifluorelessigsäure, Chlorbenzoesäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Chlorbenzolsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Methylphosphonsäure und Phenylphosphonsäure. Bevorzugte Säuren sind Essigsäure, Propionsäure, Trifluorelessigsäure, Methansulfonsäure und Chloressigsäure.

Ferner können als Säuren auch saure Ionentauscher anorganischer oder organischer Natur verwendet werden.

Im einzelnen kann das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt werden, dass man zunächst den Katalysator herstellt, indem man zum Beispiel $(\text{IrDienCl})_2$ in einem Lösungsmittel oder einer Säure oder beiden löst, ein Diphosphin und dann ein Alkalimetall- oder Ammoniumhalogenid zugebt und die Mischung rührt. Zu dieser Katalysatorlösung

gibt man die Lösung der Imine (oder umgekehrt) und presst in einem Autoklaven Wasserstoff auf und entfernt so das zweckmässig verwendete Schutzgas. Man erwärmt gegebenenfalls und hydriert das Reaktionsgemisch. Nach Beendigung der Reaktion wird gegebenenfalls abgekühlt und der Autoklav entspannt. Man kann das Reaktionsgemisch mit Stickstoff aus dem Autoklaven pressen und die hydrierte organische Verbindung in an sich bekannter Weise isolieren und reinigen, zum Beispiel durch Fällung, Extraktion oder Destillation.

Bei der Hydrierung von Aldiminen und Ketiminen können diese auch in situ vor oder während der Hydrierung gebildet werden. In einer bevorzugten Ausführungsform geht man dabei so vor, dass man ein Amin und einen Aldehyd oder ein Keton vermischt, zu der Katalysatorlösung gibt und das in situ gebildete Aldimin oder Ketimin hydriert. Es ist aber auch möglich, ein Amin, ein Keton oder einen Aldehyd zusammen mit dem Katalysator vorzulegen und das Keton oder den Aldehyd bzw. das Amin zuzugeben, entweder in einer Portion oder dosiert.

Das erfindungsgemässe Verfahren liefert bei hohen chemischen Umsätzen in kurzen Reaktionszeiten die entsprechenden Amine, wobei auch bei höheren Temperaturen von über 50 °C überraschend ausgezeichnete optische Ausbeuten (ee) von 70 % und mehr erzielt werden, selbst bei hohen Molverhältnissen von Imin zu Katalysator.

Die erfindungsgemäss herstellbaren hydrierten organischen Verbindungen, zum Beispiel die Amine sind biologisch aktive Substanzen oder Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Substanzen, insbesondere im Bereich der Herstellung von Pharmazeutika und Agrochemikalien. So wirken z.B. o,o-Dialkylarylketaminderivate, insbesondere solche mit Alkyl- und/oder Alkoxyalkylgruppen, als Fungizide, besonders als Herbizide. Bei den Derivaten kann es sich um Aminsalze, Säureamide, z.B. von Chloressigsäure, tertiäre Amine und Ammoniumsalze handeln (siehe z.B. EP-A-0 077 755 und EP-A-0 115 470).

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher. Der chemische Umsatz wird gaschromatographisch bestimmt [Säule DB 17/30 W (15 m), Hersteller: JCW Scientific Inc. USA, Temperaturprogramm: 60 °C / 1 min bis 220 °C, ΔT : 10°·min⁻¹]. Die Bestimmung der optischen Ausbeuten (Enantiomerenüberschuss, ee) erfolgt entweder gaschromatographisch [Säule Chirasil-Val, 50 m, Hersteller: Alltech, USA, T = 150 °C, isotherm], mittels HPLC (Säule Chiracel OD) oder mittels ¹H-NMR-Spektroskopie (mit Shiftreagenzien).

Beispiel 1: Herstellung von N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)-ethylamin.

Zu einer Lösung von 8,8 mg (0,013 mmol) $[\text{Ir}(1,5\text{-Cyclooctadien})\text{Cl}]_2$ in 10 ml Essigsäure (entgast) werden nacheinander 17,2 mg (0,027 mmol) {(R)-1-[(S)-2-Diphenylphosphino]ferrocenyl}ethyl-di(3,5-dimethylphenyl)phosphin und 40 mg (0,108 mmol) Tetrabutylammoniumiodid eingetragen und während 15 Minuten gerührt. Separat werden 412 g (2 mol) N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)eth-1-ylidenamin in 70 ml Essigsäure (entgast) gelöst. Die Imin- und die Katalysatorlösung werden nacheinander in einen unter Inertgas stehenden 1000 ml-Stahlautoklaven transferiert. In vier Zyklen (10 bar, Normaldruck) wird das Inertgas durch Wasserstoff verdrängt. Anschliessend werden 80 bar Wasserstoff aufgepresst und der Autoklav auf 50°C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 18 Stunden wird die Reaktion abgebrochen und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Wasserstoff wird entspannt und die Reaktionslösung aus dem Autoklaven gepresst. Der Umsatz beträgt 100%. Man gibt 100 ml Toluol zu und entfernt anschliessend am Rotationsverdampfer Toluol und Essigsäure. Der Rückstand wird am Hochvakuum (0,1 mbar) destilliert und man erhält 401 g (Ausbeute 97%) reines N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)ethylamin. Eine Probe (2 g) wird mittels Flashchromatographie [Kieselgel 0,040-0,063 mm, Eluent Hexan/Essigsäureethyl-ester (10:1)] zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit gereinigt. Die optische Ausbeute beträgt 75.6 % (S).

Beispiel 2: Herstellung von N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)-ethylamin

10,4 mg (0,0155 mmol) $[\text{Ir}(1,5\text{-Cyclooctadien})\text{Cl}]_2$, 21,4 mg (0,0335 mmol) {(R)-1-[(S)-2-Diphenylphosphino]ferrocenyl}ethyl-di(3,5-dimethylphenyl)phosphin und 50 mg (0,136 mmol) Tetrabutylammoniumiodid werden in 2,5 ml entgaster Essigsäure gelöst und während 15 Minuten gerührt. Separat werden 17 g (0,083 mol) 2-Methyl-6-ethylanilin in 9 g wasserfreiem Methoxyaceton gelöst. Die Methoxyaceton- und die Katalysatorlösung werden nacheinander in einen unter Inertgas stehenden 50 ml-Stahlautoklaven transferiert. In vier Zyklen (10 bar, Normaldruck) wird das Inertgas durch Wasserstoff verdrängt. Anschliessend werden 40 bar Wasserstoff aufgepresst und der Autoklav auf 50°C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 18 Stunden wird die Reaktion abgebrochen und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäss Beispiel 1. Der Umsatz beträgt 97% (bezogen auf 2-Methyl-6-ethylanilin), die optische Ausbeute 75,6% (S).

Beispiel 3: Herstellung von N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)-ethylamin

Zu einer Lösung von 10,2 mg (0,015 mmol) $[\text{Ir}(1,5\text{-Cyclooctadien})\text{Cl}]_2$ in 3,5 ml Toluol (entgast) werden nacheinander 14,0 mg (0,032 mmol) (2S,4S)-Bis(diphenylphosphino)-pentan (BDPP), 70 mg (0,19 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 0,3 ml Methansulfonsäure eingetragen und während 5 Minuten gerührt. Separat werden 3,12 g (15,2 mmol) N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)eth-1-ylidenamin in 3,2 ml Toluol (entgast) gelöst. Die Imin- und die Katalysatorlösung werden nacheinander mit Hilfe einer Stahlkapillare in einen unter Inertgas stehenden 50 ml-Stahlautoklaven transferiert. In vier Zyklen (10 bar, Normaldruck) wird das Inertgas durch Wasserstoff verdrängt. Anschließend werden 30 bar Wasserstoff aufgespresst. Nach einer Reaktionszeit von 2,5 Stunden bei 25°C wird die Reaktion abgebrochen. Die Aufarbeitung erfolgt gemäss Beispiel 1. Der Umsatz beträgt 100%, die optische Ausbeute 53,5% (R).

Beispiel 4: Herstellung von N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)-ethylamin

Es wird analog Beispiel 3 verfahren und die Reaktionsbedingungen werden wie folgt abgewandelt:

0,35 ml Trifluoroessigsäure (anstelle von Methansulfonsäure). Die Reaktionszeit beträgt 2 Std., der Umsatz 95% und die optische Ausbeute 52,6% (R).

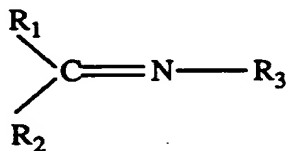
Beispiel 5: Herstellung von N-(2'-Methyl-6'-ethyl-phen-1'-yl)-N-(1-methoxymethyl)-ethylamin

Es wird analog Beispiel 3 verfahren und die Reaktionsbedingungen werden wie folgt abgewandelt:

0,4 g *ortho*-Phosphorsäure (anstelle von Methansulfonsäure) und 6,6 ml Tetrahydrofuran als Lösungsmittel. Die Reaktionszeit beträgt 2,5 Std., der Umsatz 98% und die optische Ausbeute 53,4% (R).

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Hydrierung von Iminen mit Wasserstoff bei erhöhtem Druck in Gegenwart von Iridiumkatalysatoren und mit oder ohne inertes Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionsmischung ein Ammonium- oder Alkalimetallchlorid, -bromid oder -iodid und zusätzlich eine Säure enthält.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Imine wenigstens eine Gruppe >C=N- enthalten.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Imine wenigstens eine der Gruppen >C=N- oder >C=N-N- enthalten und zusätzlich ungesättigte Gruppen >C=C< , >C=O .
4. Verfahren gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die freien Bindungen mit H oder organischen Resten mit 1 bis 22 C-Atomen oder organischen Heteroresten mit 1 bis 20 C-Atomen und mindestens einem Heteroatom aus der Gruppe O, S, N und P; oder das N-Atom der Gruppe >C=N- mit NH_2 oder einer primären Aminogruppe mit 1 bis 22 C-Atomen oder einer sekundären Aminogruppe mit 2 bis 40 C-Atomen abgesättigt sind.
5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Aldimine, Ketimine oder Hydrazone hydriert werden.
6. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Imine der Formel I entsprechen,



(I),

die zu Aminen der Formel II



hydriert werden, worin R_3 lineares oder verzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Ring-C-Atomen; über ein C-Atom gebundenes Heterocycloalkyl mit 3 bis 8 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen aus der Gruppe O, S und NR_6 ; ein über ein Alkyl-C gebundenes $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ -Aralkyl oder mit dem genannten Cycloalkyl oder Heterocycloalkyl oder Heteroaryl substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl bedeutet; oder worin R_3 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl oder über ein Ring-C-Atom gebundenes $\text{C}_4\text{-C}_{11}$ -Heteroaryl mit 1 oder 2 Heteroatomen im Ring bedeutet; wobei R_3 unsubstituiert oder mit -CN, - NO_2 , F, Cl, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Haloalkyl, -OH, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl oder -Aryloxy oder -Arylthio, $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ -Aralkyl oder -Aralkoxy oder -Aralkylthio, Sekundäramino mit 2 bis 24 C-Atomen, - CONR_4R_5 oder - COOR_4 substituiert ist, und wobei die Arylreste und die Arylgruppen im Aralkyl, Aralkoxy und Aralkylthio ihrerseits unsubstituiert oder mit -CN, - NO_2 , F, Cl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, -Alkoxy, -Alkylthio, -OH, - CONR_4R_5 oder - COOR_4 substituiert sind; R_4 und R_5 unabhängig voneinander H, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder R_4 und R_5 zusammen Tetra- oder Pentamethylen oder 3-Oxapentylen sind; R_6 unabhängig die Bedeutung von R_4 hat;

R_1 und R_2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, unsubstituiertes oder mit -OH, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Sekundäramino mit 2 bis 24 C-Atomen, - CONR_4R_5 oder - COOR_4 substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Alkyl oder Cycloalkyl mit 3-8 Ring-C-Atomen; gegebenenfalls wie R_3 substituiertes $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -Aryl oder $\text{C}_7\text{-C}_{16}$ -Aralkyl, oder - CONR_4R_5 oder - COOR_4 darstellen, worin R_4 und R_5 die zuvor angegebenen Bedeutungen haben; oder

R_3 die zuvor angegebene Bedeutung hat und R_1 und R_2 zusammen gegebenenfalls mit 1 oder 2 -O-, -S- oder - NR_6 - unterbrochenes, und/oder gegebenenfalls mit =O oder wie zuvor für R_1 und R_2 in der Bedeutung von Alkyl substituiertes, und/oder mit Benzol, Pyridin, Pyrimidin, Furan, Thiophen oder Pyrrol kondensiertes Alkylen mit 2 bis 5 C-Atomen sind; oder

R_2 die zuvor angegebene Bedeutung hat und R_1 und R_3 zusammen gegebenenfalls mit 1 oder 2 -O-, -S- oder - NR_6 - unterbrochenes, und/oder gegebenenfalls mit =O oder wie zuvor für R_1 und R_2 in der Bedeutung von Alkyl substituiertes, und/oder mit Benzol, Pyri-

din, Pyrimidin, Furan, Thiophen oder Pyrrol kondensiertes Alkyl mit 2 bis 5 C-Atomen sind.

7. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 als Heteroaryl ein 5- oder 6-gliedriger Ring mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ist.

8. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sich R_1 und R_2 als mit Heteroaryl substituiertes Alkyl von einem 5- oder 6-gliedrigen Ring mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ableitet.

9. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 als Heterocycloalkyl oder als mit Heterocycloalkyl substituiertes Alkyl 4 bis 6 Ringatome und 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe O, S und NR_6 enthält, worin R_6 H, C_1 - C_{12} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl.

10. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_2 und R_3 als Alkyl unsubstituiertes oder substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl sind.

11. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_2 und R_3 als unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl 3 bis 6 Ring-C-Atome enthalten.

12. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_2 und R_3 als Aryl unsubstituiertes oder substituiertes Naphthyl oder Phenyl, und dass R_1 , R_2 und R_3 als Aralkyl unsubstituiertes oder substituiertes Phenylalkyl mit 1-10 C-Atomen im Alkyl sind.

13. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 zusammen bzw. R_1 und R_3 zusammen mit dem C-Atom bzw. mit der $-N=C$ -Gruppe, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden.

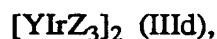
14. Verfahren gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I R_3 für 2,6-Di- C_1 - C_4 -Alkylphen-1-yl, R_1 für C_1 - C_4 -Alkyl, und R_2 für C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxyethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxyethyl steht.

15. Verfahren gemäss Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 2,6-Dimethylphen-1-yl oder 2-Methyl-6-ethylphen-1-yl bedeutet, R_1 Ethyl oder Methyl darstellt, und R_2 für

Methoxymethyl steht.

16. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Iridium-katalysatoren um homogene, im Reaktionsmedium weitgehend lösliche Katalysatoren handelt.

17. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Katalysatoren den Formeln III, IIIa, IIIb, IIIc und IIId entsprechen,



worin X für zwei Olefinliganden oder einen Dienliganden steht, Y ein Diphosphin mit sekundären Phosphingruppen darstellt, (a) dessen Phosphingruppen an eine Kohlenstoffkette mit 2-4 C-Atomen gebunden sind, oder (b) dessen Phosphingruppen entweder direkt oder über eine Brückengruppe $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ in den Orthostellungen eines Cyclopentadienylrings oder an je einen Cyclopentadienylring eines Ferrocenyls gebunden sind, oder (c) dessen eine Phosphingruppe an eine Kohlenstoffkette mit 2-3 C-Atomen und dessen andere Phosphingruppe an ein endständig an diese Kohlenstoffkette gebundenes Sauerstoffatom oder Stickstoffatom gebunden ist, oder (d) dessen Phosphingruppen an die zwei an einer C_2 -Kohlenstoffkette endständig gebundenen Sauerstoffatome oder Stickstoffatome gebunden sind, so dass in den Fällen (a), (b), (c) und (d) zusammen mit dem Ir-Atom ein 5-, 6- oder 7-gliedriger Ring gebildet wird, die Z unabhängig voneinander Cl, Br oder I bedeuten, A^{\ominus} das Anion einer Sauerstoff- oder Komplexsäure darstellt, und M^{\oplus} für ein Alkalimetallkation oder quaternäres Ammonium steht, und R_a und R_b unabhängig voneinander H, C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_4 -Fluoralkyl, Phenyl oder Benzyl oder mit 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeuten.

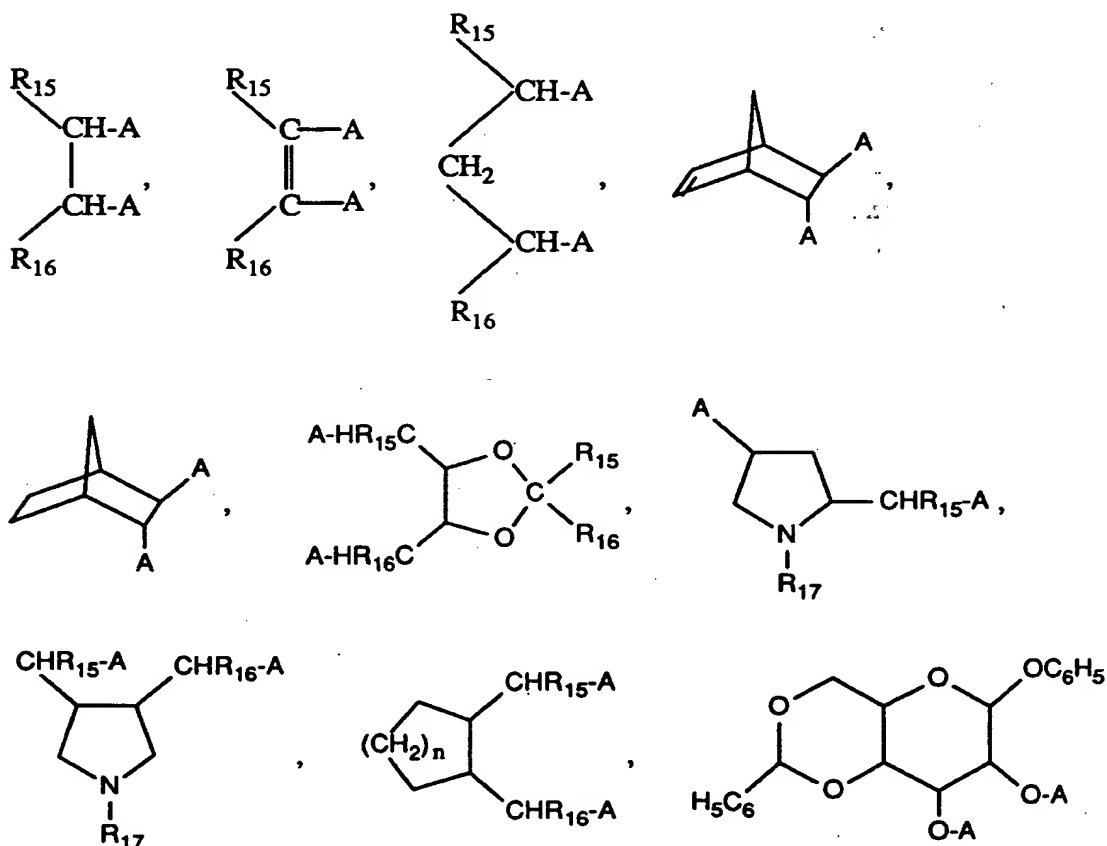
18. Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Diphosphin Y mindestens ein chirales C-Atom enthält.

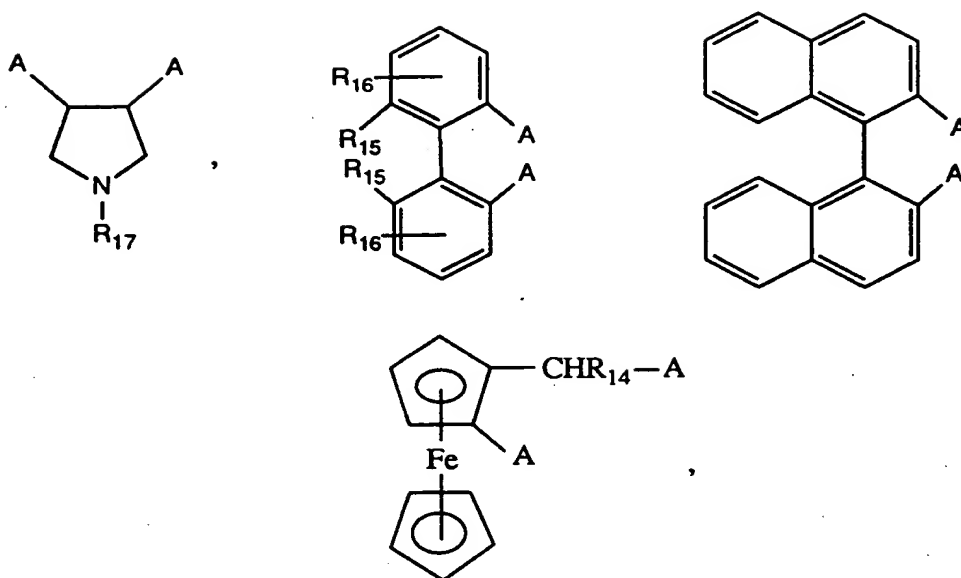
19. Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei X als Olefinliganden um verzweigtes oder lineares C_2 - C_{12} -Alkylen handelt; und bei X als Dienli-

ganden um offenkettige oder cyclische Diene mit 4 bis 12 C-Atomen handelt.

20. Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die sekundären Phosphingruppen zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe linearem oder verzweigtem C_1 - C_{12} -Alkyl; unsubstituiertem oder mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy substituiertem C_5 - C_{12} -Cycloalkyl, C_5 - C_{12} -Cycloalkyl- CH_2 -, Phenyl oder Benzyl; oder mit Halogen (z.B. F, Cl und Br), C_1 - C_6 -Halogenalkyl, $(C_1$ - C_{12} -Alkyl) $_3$ Si, $(C_6H_5)_3$ Si, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy (z.B. Trifluormethoxy), $-NH_2$, Phenyl $_2$ N-, Benzyl $_2$ N-, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, $(C_1$ - C_{12} -Alkyl) $_2$ N-, -Ammonium- X_1^\ominus , $-SO_3M_1$, $-CO_2M_1$, $-PO_3M_1$ oder $-COO-C_1$ - C_6 -Alkyl (z.B. $-COOCH_3$) substituiertes Phenyl oder Benzyl enthalten; worin M_1 ein Alkalimetall oder H darstellt und X_1^\ominus das Anion einer einbasischen Säure ist.

21. Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Diphosphine Y den Formeln entsprechen:





worin R_{15} und R_{16} unabhängig voneinander H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl darstellt, R_{14} H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet, R_{17} H, C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, C_1 - C_6 -Alkoxy-CO-, C_1 - C_6 -Alkyl-CO-, Phenyl-CO-, Naphthyl-CO- oder C_1 - C_4 -AlkylNH-CO- darstellt, A für eine Diphosphingruppe $-PR_2$ steht, worin R C_1 - C_6 -Alkyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl oder mit ein bis drei C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-CF_3$, oder teilweise oder vollständig fluoriertem C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl darstellt, und n für 0, 1 oder 2 steht.

22. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ammonium- oder Alkalimetallchloride, -bromide oder -iodide in einer Menge von 0,01 bis 200 Mol-% eingesetzt werden, bezogen auf den Iridiumkatalysator.

23. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Ammonium- oder Alkalimetallchloriden, -bromiden oder -iodiden um Tetraalkylammoniumchloride, -bromide oder -iodide mit 1 bis 6 C-Atomen in den Alkylgruppen und als Alkalimetallchloride, -bromide oder -iodide um Natrium-, Lithium- oder Kaliumchlorid, -bromid oder -iodid handelt.

24. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Säure um

eine anorganische oder organische Säure handelt.

25. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-% eingesetzt wird, bezogen auf das Imin.

26. Verfahren gemäss Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der organischen Säure um aliphatische oder aromatische Carbonsäuren, Sulfonsäuren oder Phosphor(V)säuren handelt.

27. Verfahren gemäss Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der organischen Säure um Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure, Chloressigsäure oder Methansulfonsäure handelt.

28. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis von Imin zu Iridiumkatalysator von 500 000 bis 20 beträgt.

29. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur -20 bis 100 °C beträgt.

30. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wasserstoffdruck 5 bis 150 bar beträgt.

31. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Aldimin oder Ketimin hydriert wird, das in situ vor oder während der Hydrierung gebildet wird.

FK/6-19848/P1

Verfahren zur Hydrierung von Iminen.

Zusammenfassung

Verfahren zur Hydrierung von Iminen mit Wasserstoff bei erhöhtem Druck in Gegenwart von Iridiumkatalysatoren und mit oder ohne inertes Lösungsmittel, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Reaktionsmischung ein Ammonium- oder Alkalimetallchlorid, -bromid oder -iodid und zusätzlich eine Säure enthält.